

AUSGEGEBEN AM
25. JULI 1933REICHSPATENTAMT
PATENTSCHRIFT

Nr 581 329

KLASSE 12 q GRUPPE 6 04

I 35470 IVa/12q

Tag der Bekanntmachung über die Erteilung des Patents: 6. Juli 1933

I. G. Farbenindustrie Akt.-Ges. in Frankfurt a. M. *)

Verfahren zur Darstellung von Crotonylaminoarylsäuren

Patentiert im Deutschen Reiche vom 9. September 1928 ab

Es wurde gefunden, daß die Einführung des Crotonsäurerestes in Aminoarylsäuren zu Verbindungen führt, welche gegenüber anderen Acylaminoarylsäuren, z. B. den Acetylderivaten, trotz herabgesetzter Giftigkeit eine Steigerung der Heilwirkung zeigen. Die Herstellung dieser Säuren erfolgt entweder durch Einführung des Crotonylrestes in Aminoarylsäuren oder durch Überführung von Nitrocrotonylaminoarylen über die entsprechenden Aminocrotonylaminoaryle in Crotonylaminoarylsäuren. Die neuen Präparate sollen als solche therapeutisch verwendet werden bzw. als Ausgangsprodukte für weitere Arzneimittel dienen.

Beispiele

1. 214 g 3-Amino-4-oxybenzol-1-arsinsäure werden in 1 l n-Natronlauge gelöst. Zu der auf 0° abgekühlten Lösung läßt man gleichzeitig 120 g Crotonylchlorid und 1200 ccm n-Natronlauge hinzutropfen, rührt kurze Zeit nach und gibt dann 300 ccm konzentrierte Salzsäure zu. Die hierbei abgeschiedene 3-Crotonylamino-4-oxybenzol-1-arsinsäure wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Sie ist ein weißes, in Alkalien leicht lösliches Pulver. Die Ausbeute beträgt 160 g.

2. 620 g 3-Amino-4-oxy-5-chlorbenzol-1-arsinsäure, erhalten durch Reduktion der entsprechenden Nitrosäure (Binz, Bauer,

Hallstein, Berichte 53 [1920], S. 422), werden in 2,9 l n-Natronlauge gelöst und mittels 350 g Crotonylchlorid und 3,5 l n-Natronlauge, wie in Beispiel 1 angegeben, zur 3-Crotonylamino-4-oxy-5-chlorbenzol-1-arsinsäure umgesetzt. Die Abscheidung dieser Säure erfolgt nach beendeter Reaktion durch Zugabe von 870 ccm konzentrierter Salzsäure. Die 3-Crotonylamino-4-oxy-5-chlorbenzol-1-arsinsäure ist ein weißes, kristallines, in Alkalien leicht lösliches Pulver. Die Ausbeute beträgt 400 g.

3. 57,7 g p-Aminobenzolarsinsäure werden in 290 ccm n-Natronlauge gelöst. Das Filtrat wird auf 0° abgekühlt. Unter Rühren läßt man gleichzeitig 35 g Crotonylchlorid und etwa 338 ccm n-Natronlauge zutropfen. Nach kurzem Rühren wird filtriert und mittels 87 ccm konzentrierter Salzsäure die 4-Crotonylamino-benzol-1-arsinsäure abgeschieden. Die Säure wird durch Umlösen aus Natriumcarbonat gereinigt. Sie ist ein kristallines, in Alkalien und Ammoniak leicht lösliches weißes Pulver. Die Ausbeute beträgt 38 g.

4. 87 g 1-Phenyl-p-arsinsäure-2, 3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon werden, wie in Beispiel 3 angegeben, mit 35 g Crotonylchlorid umgesetzt und aufgearbeitet. Die Crotonylamino-phenyldimethylpyrazolonarsinsäure ist ein weißes, in Alkalien leicht lösliches kristallines Pulver. Die Ausbeute beträgt 64 g.

*) Von dem Patentsucher sind als die Erfinder angegeben worden:

Dr. Karl Streitwolf in Frankfurt a. M., Dr. Alfred Fehrle in Bad Soden, Taunus,
und Dr. Walter Herrmann in Frankfurt a. M.-Höchst.

5. 30,8 g 4-Oxy-3-amino-1-nitrobenzol werden in 250 ccm trockenem Aceton gelöst. Die Lösung wird auf 8° abgekühlt. Bei 8 bis 10° läßt man unter Rühren 11 g Crotonylchlorid zutropfen, gibt dann 75 ccm 2 n-Natronlauge zu und läßt weitere 11 g Crotonylchlorid bei 8 bis 10° zutropfen. Dann wird mit Natronlauge neutralisiert. Nach kurzem Nachrühren wird filtriert. Das Filtrat trennt sich in zwei Schichten. Die Acetonschicht wird abgehoben und das Aceton abdestilliert. Der Rückstand wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Das so erhaltene 4-Oxy-3-crotonylamino-1-nitrobenzol schmilzt bei 231 bis 232°. Es ist leicht löslich in Aceton, Alkohol, Methylalkohol, schwerer in Chloroform, unlöslich in Benzol und Äther.

22 g dieser Nitroverbindung werden in 500 ccm Wasser und 16,6 ccm Natronlauge (40° Bé) gelöst. Die Lösung wird auf 4° abgekühlt. Unter lebhaftem Rühren gibt man nach Entfernen der Kühlung 58 g Hydrosulfit zu. Nachdem die Temperatur, die auf etwa 30° steigt, wieder auf 20° gefallen ist, kühlt man ab, saugt ab und wäscht mit etwas Wasser nach. Das auf Ton abgepreßte 4-Oxy-3-crotonylamino-1-aminobenzol wird aus Essigester umkristallisiert. Es ist löslich in Natronlauge, Natriumcarbonatlösung, verdünnter Salzsäure, verdünnter Essigsäure, unlöslich in Natriumbicarbonatlösung. Es ist leicht löslich in Methylalkohol, Aceton, etwas schwerer in Wasser und Alkohol, sehr schwer löslich in Benzol, Chloroform, Petroläther und Äther. F. 160°.

Die Base wird in der üblichen Weise diazotiert und mit arseniger Säure umgesetzt. Zweckmäßig wird aber die bei der Reduktion erhaltene Rohbase, z. B. aus 88 g Nitroverbindung, in verdünnter Natronlauge aufgenommen, filtriert, mit Salzsäure angesäuert und nach nochmaligem Filtrieren diazotiert. Die Diazolösung wird mit 60 g arseniger Säure, gelöst in 160 ccm Wasser und 50 ccm Natronlauge (40° Bé), nach Zusatz von 10 g Naturkupfer C umgesetzt, wobei gegen Ende der Reaktion durch Natronlaugezugabe alkalisch gehalten wird. Sobald keine Diazoverbindung mehr nachweisbar ist, wird klar filtriert und aus dem Filtrat mit Salzsäure die 4-Oxy-3-crotonylaminobenzol-1-arsinsäure abgeschieden. Die abgesaugte, mit Wasser und Aceton gewaschene Rohsäure wird durch Umlösen aus Natriumbicarbonatlösung gereinigt. Sie ist schwer löslich in Wasser, klar löslich in Alkalien und Ammoniak. Die Ausbeute beträgt 20 g.

Die Reduktion der Nitroverbindung kann auch mittels Eisen, wie in Beispiel 6 beschrieben, ausgeführt werden.

6. 30 g 2-Methyl-5-amino-1-nitrobenzol werden in 250 ccm trockenem Aceton gelöst und, wie in Beispiel 5 angegeben, mit 22 g Crotonylchlorid (in zwei Portionen zu je 11 g zutropft) umgesetzt. Der Rückstand der Acetonschicht wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Das so erhaltene 2-Methyl-5-crotonylamino-1-nitrobenzol schmilzt bei 95 bis 96°. Es ist leicht löslich in Aceton, Eisessig, etwas schwerer in Alkohol, leicht löslich in Methylalkohol, Chloroform und Äther, gut löslich in warmem Benzol, kaum löslich in Ligroin.

150 g Eisenspäne werden in 500 ccm Wasser mit 15 ccm konzentrierter Salzsäure angeätzt. Das Eisen wird durch Dekantieren mit Wasser geschmolzen. Zum Eisen gibt man dann 400 ccm Wasser und 10 ccm Eisessig und erhitzt zum Sieden. Portionsweise werden dann 101 g 2-Methyl-5-crotonylamino-1-nitrobenzol eingetragen. Nach beendeter Reduktion läßt man etwas erkalten und saugt ab. Der Rückstand wird mit etwa 500 ccm Aceton ausgezogen. Zur filtrierten, abgekühlten Acetonlösung werden 40 ccm konzentrierter Salzsäure gegeben, worauf das salzsaure 2-Methyl-5-crotonylamino-1-aminobenzol auskristallisiert. Aus seiner wäßrigen Lösung scheidet Natronlauge die Base ab. Sie kristallisiert aus Wasser in schönen Nadeln aus. F. 100 bis 101°.

56,6 g salzsaures 2-Methyl-5-crotonylamino-1-aminobenzol werden in 600 ccm Wasser heiß gelöst. Zu der etwas abgekühlten Lösung gibt man 300 g Eis und 32 ccm konzentrierter Salzsäure und diazotiert. Die filtrierte Diazolösung wird mit 37,5 g arseniger Säure, gelöst in 100 ccm Wasser und 31,5 ccm Natronlauge (40° Bé), nach Zugabe von 7,5 g Naturkupfer C umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird filtriert; das mit Salzsäure kongosauer gemachte Filtrat wird nochmals filtriert. Aus dem Filtrat kristallisiert die weiße, in Alkalien leicht lösliche 2-Methyl-5-crotonylaminobenzol-1-arsinsäure aus. Die Ausbeute beträgt 30 g.

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Darstellung von Crotonylaminoarylsäuren, dadurch gekennzeichnet, daß man in Aminoarylsäuren den Crotonylrest oder in Nitrocrotonylaminoaryle nach der Reduktion zu Amino-crotonylaminoarylen in bekannter Weise den Arsinsäurerest einführt.